

COATED CARRIER

Patent number: JP6296859
Publication date: 1994-10-25
Inventor: YOSHIDA HAJIME; others: 01
Applicant: ASAHI MEDICAL CO LTD
Classification:
- **international:** B01J20/26; A61M1/36
- **european:**
Application number: JP19930114268 19930419
Priority number(s):

Report a data error here

Abstract of JP6296859

PURPOSE: To provide a coated carrier for an adsorbent which does not have non-singularity adsorption of lipid or protein and fix a large number of ligands easily and stably with a superb compatibility with a body fluid such as blood and an outstanding adsorptive capability.

CONSTITUTION: The subject coated carrier consists of a high-molecular coated layer formed on the surface of a solid fibrous film-like porous carrier of an adsorbent made from an organic synthetic high-molecular material.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-296859

(43)公開日 平成6年(1994)10月25日

(51)Int.Cl. ⁵ B 01 J 20/26 A 61 M 1/36	識別記号 H 7202-4G 3 3 3	序内整理番号 9052-4C	F I	技術表示箇所
---	----------------------------	-------------------	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数 8 FD (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平5-114268

(22)出願日 平成5年(1993)4月19日

(71)出願人 000116806
旭メディカル株式会社
東京都千代田区内幸町1丁目1番1号
(72)発明者 吉田 一
大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内
(72)発明者 稲摩 徳生
大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内
(74)代理人 弁理士 佐々木 俊哲

(54)【発明の名称】 被覆担体

(57)【要約】

【目的】 脂質や蛋白質の非特異吸着がなく、血液などの体液との適合性に優れ、多くのリガンドを容易且つ安定に固定でき、吸着能力に優れた吸着材用の被覆担体を提供する。

【構成】 有機合成高分子材料からなる吸着材用の中実纖維膜状多孔質担体の表面に、高分子被覆層を有する被覆担体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有機合成高分子材料からなる吸着材用の中実繊維膜状多孔質担体の表面に高分子被覆層を有することを特徴とする被覆担体。

【請求項2】 高分子被覆層がヒドロキシル基を有する親水性合成化合物である請求項1記載の被覆担体。

【請求項3】 高分子被覆層の量が 10^{-3} g/m^2 以上 1 g/m^2 以下である請求項2記載の被覆担体。

【請求項4】 リガンド物質が親水性被覆層と共有結合することで不溶化されている請求項1記載の被覆担体。

【請求項5】 平均孔径が $0.01 \mu\text{m}$ 以上 $10 \mu\text{m}$ 以下の細孔を有する、有機合成高分子材料からなる吸着材用の請求項1記載の被覆担体。

【請求項6】 全表面積が $1 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上 $500 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下である請求項1記載の被覆担体。

【請求項7】 孔径 $0.01 \mu\text{m}$ 以上 $10 \mu\text{m}$ 以下の細孔の容積が全細孔容積の 40% 以上である請求項1記載の被覆担体。

【請求項8】 ポリオレフィンから成る請求項1記載の被覆担体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 溶液、特に体液中の成分を吸着するため吸着材が用いられている。本発明は、この吸着材に有用な多孔質担体に関する。

【0002】

【従来の技術】 溶液中に溶解した物質を吸着するため、該物質と親和性のある分子を、多孔質の担体表面に不溶化した吸着材が、医療、工業等の分野や、分析などの基礎研究の分野で広く利用されている。この多孔質担体には、セルロースやデキストラン、キトサン、スチレン・ジビニルベンゼンなどの素材からなる球状あるいはビーズ状の多孔質担体が多く利用されている。特に医学の分野では、病因物質と選択的に結合する分子、即ちリガンドを多孔質の多孔質担体に有する吸着材を用いて、体外に取り出した患者の血液或いは血漿などの体液を吸着材と接触させ、血液中の病因物質を吸着除去した後再度患者に戻す治療法、例えば体外循環治療等で利用されている。例えば、セルロース製のビーズ状多孔質担体にデキストラン硫酸を共有結合したもの、ポリビニアルコール製のビーズ状多孔質担体にトリプトファンを共有結合したもの等である。これらビーズ状の多孔質担体は細密充填が難しく、プライミングボリュームが大きいなどの問題点があった。この問題点を解決する目的で、繊維状の多孔質吸着材が知られている（特開昭60-246765）。該発明に示された繊維状の多孔質吸着材は、上記ビーズ状担体を用いた吸着材の問題点を解決したものであったが、本発明者らの研究によると、多孔質ガラス繊維等の該発明の多孔質担体は脂質や蛋白質などの非特異吸着が多く、リガンドを表面に固定して選択的

或いは特異的吸着材としての使用には不適であった。更に表面への官能基の導入が困難で、導入できる官能基の種類も限られるため汎用性がなく、よってリガンドを安定に固定する担体として問題があった。また、吸着材単位容積当たりの被吸着物質の吸着量、即ち吸着性能は多孔質支持体が被吸着物質の接触・吸着可能な表面積を如何に多く有しているかによって決まる。該表面積は吸着材担体の外部表面積と内部表面積の和であるが、従来ビーズ状担体では内部表面積を大きくする目的で孔径を大きくする、或いは孔数を増やすなどが成されているが、ビーズ状担体で得られる孔は本発明とは異なり実質的には貫通せず、表面から内部にいくにつれ小さくなるので孔内に吸着した被吸着物質によって封鎖され、それ以上の被吸着物質を含む体液は流入できない或いは、内部に入り込む被吸着物質を含む体液は拡散によるもので限度がある、等の問題点があった。また、外部表面積を大きくする目的でビーズ状担体の粒子径を小さくすると通液抵抗が大となり、さらには粒子がカラム外へ流出する恐れもあり危険である。つまり有効に使うことができる表面積の増大には限度があった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、脂質や蛋白質の非特異吸着がなく、血液などの体液との適合性に優れ、多くのリガンドを容易且つ安定に固定でき、吸着能力に優れた吸着材用の被覆担体を提供するにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明の要旨は下記のとおりのものである。有機合成高分子材料からなる吸着材用の中実繊維膜状多孔質担体の表面に高分子被覆層を有することを特徴とする被覆担体。以下に、本発明を項目別に説明する。

【0005】 内部表面積の定義

多孔質担体内の全孔の表面積の総和を言う。

【0006】 被覆担体の定義

本発明でいう被覆担体とは、目的とする物質と親和性のある分子、即ちリガンドを表面に不溶化することによって吸着材とするための、表面に開孔した多くの細孔を有する多孔質の担体であって、太さに対して長手方向の長さが十分に長い、糸状あるいは繊維状の中実繊維膜状多孔質支持体表面を親水性材料で被覆処理した物を言う。被覆担体は、断面の形状が円、楕円、多角形状、星形等いずれの形状であっても良い。更に断面中央部に、長手方向に沿って実質的に同一形状で貫通した孔を有さない。ここで言う断面中央部に、長手方向に沿って実質的に同一形状で貫通した孔とは、中空糸膜が有する、例えば紡糸時に連続的に形成される、中空糸外部と膜で隔てられた内部空間等を指し、細孔の連続によって不規則に形成されたものをいわない。

【0007】 親水性被覆層の定義

本発明でいう親水性被覆層とは、水溶液や血液との親和性をよくするために、中実繊維膜状多孔質支持体を実質的に覆う親水性の重合体であって、接触角測定法によって求められる平板状にした時の表面の水滴の接触角が80度以下であるものが好ましく、重合体を重合体単位の単量体としての名前で例示すれば、ヒドロキシスチレン、ヒドロキシメチルスチレン、ビニルアルコール、2-ヒドロキシエチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ビニルアミン、ジエチルアミノエチルスチレン、ジエチルアミノエチルメタクリレート、メトキシトリエチレングリコールメタクリレート、ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレートセグメント化ポリウレタン、セグメント化ポリエステル等のブロック共重合体、ポリエチレンオキサイド鎖を有する単量体と他の重合単量体のようなグラフト共重合体、エチレン-ビニルアルコール、ポリエステル、ポリエチレングリコール、等が例示できる。

【0008】特に重合体中にヒドロキシル基を有していることが好ましい。ヒドロキシル基の重合体中における結合様式に特に制限はない。これらの重合体の内、エチレン-ビニルアルコール、ポリエチレングリコール、メトキシトリエチレングリコールメタクリレートが親水性の効果の点で好ましく、特にエチレン-ビニルアルコールが塩基性官能基の導入に際して活性基を導入し易く、且つ塩基性官能基導入時に剥離による親水性の低下が少ないためより好ましい。親水性被覆層は、上記重合体単位の単独重合体であってもよく、或いは2つ以上の共重合体であっても良く、線状重合体、グラフト重合体、架橋重合体などの重合形態には特に関係はない。

【0009】被覆層を得る方法

多孔質支持体に親水性被覆層を得る方法には、被覆層を形成する化合物を溶解した液中に多孔質支持体を浸漬、或いは該液を噴霧することによってコーティングする方法、放射線や電子線を用いたグラフト法により多孔質支持体表面に共有結合する方法、或いは化学的方法により多孔質支持体表面の官能基を介して共有結合する方法などがある。この中で特にコーティングする方法が工業的に容易に行なえ、有利である。ここで言うコーティング法は、被覆層を形成する化合物中に重合性化合物も共存させ、コーティング後に架橋させるものであってもよい。こうして得られた被覆層の量、即ち被覆量は、被覆担体表面積あたりの被覆層の重量で現す時、 10^{-5} g/m^2 以上で且つ 1 g/m^2 以下である。被覆量が 10^{-5} g/m^2 未満では親水化が不十分で、親水性被覆層としての効果が得られず、又、被覆量が 1 g/m^2 を超えると支持体の細孔を詰まらせ、多孔質支持体として使用できなくなってしまうため、好ましくない。この被覆層の特に好ましい量は 10^{-4} g/m^2 以上 10^{-1} g/m^2 以下である。

【0010】孔径

被覆担体の細孔径と細孔容積は水銀圧入法により水銀圧曲線から得られる。ここで言う細孔は、できるだけ実用時に近い状態での値であることが良く、吸着材としての使用形態時の値をいう。又、水銀圧入法での測定時の乾燥処理によって形状が変わるのは、被覆担体径の変化を測定し、表面積は被覆担体径の変化率の2乗、細孔容積は被覆担体径の3乗倍して補正することとした。即ち被覆担体径が $1/X$ 倍となった時、表面積は $1/X^2$ 倍、細孔容積は $1/X^3$ 倍となったとする。被覆担体の平均孔径は、細孔を円筒形であると仮定して全細孔体積を細孔全表面積によって割り算することによって求められる。この平均孔径はいずれであっても用いることができるが、 $0.01 \mu\text{m}$ 未満では被吸着物質が被覆担体の内部にまで十分に侵入せず、十分な吸着能力が得られず、又 $10 \mu\text{m}$ を超えると、強度が下がって変形し易くなる危険性が増加し、又、おそらく全表面積が小さくなりやはり十分な吸着能力は得られず、実用上好ましくない。好ましい平均孔径は $0.01 \mu\text{m}$ 以上且つ $10 \mu\text{m}$ 以下である。 $0.05 \mu\text{m}$ 以上であることが好ましく、特に $0.1 \mu\text{m}$ 以上であることが最も好ましい。更に $5 \mu\text{m}$ 以下であることがより好ましく、特に $2 \mu\text{m}$ 以下であることが最も好ましい。

【0011】孔形状

細孔は円形、楕円形、短冊形、星形、多角形、不定形、その他いずれの形状であっても良いが、円形、楕円形、短冊形であることが、被覆担体内部への被吸着物質の進入のしやすさの点でより好ましい。更に、いずれの細孔形状であっても貫通孔であることが、リガンドを支持体内部にまで均一に不溶化でき、しかも被吸着物質が吸着材内部にまで容易に進入できるため、非常に好ましい。

【0012】孔径分布

孔径は、本発明の被覆担体では繊維表面から中心部までより均質な孔を得られて、内部まで有効に吸着を利用して、ビーズ状多孔質担体の様にブロードな孔径分布にして内部まで有効に利用しようとする試みは特に重要でない。被覆担体ではシャープな孔径分布することが、有効表面積を吸着材単位容積当たりより多く確保できるためより好ましい。このため $0.01 \mu\text{m}$ 以上 $10 \mu\text{m}$ 以下の孔径の容積が全細孔容積の40%以上であることが好ましく、70%以上の時より好ましい。更には $0.05 \mu\text{m}$ 以上 $5 \mu\text{m}$ 以下の孔径の容積が全容積の40%以上であることがより好ましい。70%以上の時更に好ましく、特に80%という非常にシャープな分布であることが最も好ましい。

【0013】全表面積

本発明の被覆担体の乾燥重量に対する全表面積は、特に $1 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上であることが好ましく、より好ましくは $5 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上であり、更に好ましくは $10 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上である。全表面積は大きければ大きいほど吸着能力は高くなるのは自明であるが、体外循環治療用の吸着材の

多孔質支持体とし用いる場合は、全表面積が大きくなり過ぎると吸着目的物質以外の物質の非特異吸着も又増加する危険性が高くなる。特に血液や体液に対して使用する場合は共存する有用な微量蛋白質も多く、これらの非特異吸着量が増加することは好ましくない。よって $500\text{ m}^2/\text{g}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは $300\text{ m}^2/\text{g}$ 以下であり、最も好ましくは $150\text{ m}^2/\text{g}$ 以下である。

【0014】孔径、孔径分布、表面積の測定方法

細孔径及び細孔分布は水銀圧入法により、水銀圧入曲線によって求めることが出来る。また表面積は窒素などのガスを用いて、その吸着量より求める事も出来るが、

(B E T法) 細孔分布と対比した表面積が得られるため、細孔径と同様に水銀圧入法によって求める事が好ましい。具体的な孔径、孔径分布、表面積の測定は、水銀ボロシメーター(島津製作所製、マイクロメリティックス・ボアサイズ9320)を用いて測定できる。測定結果はボアプロットシステム(島津製作所社製、9320-PC2(V1.0))にて分析し、孔径、孔径分布、表面積を求めることが出来る。この時水銀の圧力範囲は $1\sim30,000\text{ psi}$ とした。

【0015】細孔容積

被覆担体の全細孔容積は、被覆担体の乾燥重量あたりの細孔容積の総量で示すと、 0.1 ml/g 以上で且つ 50 ml/g 以下であることが好ましい。全細孔容積が 0.1 ml/g 未満では、実用上有効に働く表面積が少なくなってしまうため十分な吸着能力が得られない。又全細孔容積が 50 ml/g を超えると被覆担体の強度が低くなり、使用上好ましくない。更に被覆担体の全細孔容積のより好ましい範囲を示すと、 0.5 ml/g 以上 30 ml/g 以下であり、より好ましくは 1 ml/g 以上 10 ml/g 以下である。

【0016】担体の形状

被覆担体の長手方向の長さは、太さ、即ち径に対して実質的に長ければ良く特に規定は不要であるが、取扱い性の点で 50 mm 以上であることが好ましい。径は、細過ぎると被覆担体が切れ易く取扱い性が悪くなり、太過ぎるとおそらく被吸着物質が被覆担体内部に浸入しにくくなるために吸着能力が低くなってしまうため、断面積を円に換算した時の直径で $1\text{ }\mu\text{m}$ 以上 10 mm 以下が好ましく、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以上 1 mm 以下が更に好ましい。特により好ましくは $50\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $300\text{ }\mu\text{m}$ 以下である。

【0017】支持体材料

被覆担体の支持体に用いられる材料には、支持体自体の安定性に優れ、溶出物がなく、乾燥・湿潤状態間の形状変化も少なく、支持体表面へのリガンド固定が種々の方法で容易且つ効率良く行なえるため、有機合成高分子材料であることが好ましい。有機合成高分子材料は具体的にはナイロン6、ナイロン66などのナイロン樹脂、ポリアセタール樹脂、ポリカーボネート樹脂、変性ポリフ

エニレンオキシド樹脂、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレート、ポリフェニレンスルファイド、ジアリルフタレート、ポリイミド、ポリアミドイミド、ポリメチルベンテン、ホリスルフォン、ポリエーテルスルフォン、ポリアクリレート、ポリエーテルエステルケトン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、フェノール、エボキシ、ポリウレタン、ポリビニルアセタール、ビスコース、ABS、エチレンビニルアルコール、ゴムユリア樹脂、セルロース、セルロースアセテート、ポリメチルメタアクリレート等のいずれか或いはこれらを含む共重合体が挙げられる。これらの内で中実繊維膜状への成型のしやすさや好ましい細孔の形成が容易であること、更には柔軟性の点より、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリスルフォン、ポリメチルメタアクリレート、セルロースを成分として含む高分子材料がより好ましく、特にポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン系の高分子材料が、短冊状の貫通孔が得られ最も好ましい。

【0018】製造方法

中実繊維膜状多孔質支持体の製造には、特有の温度で分解して窒素ガス、炭酸ガス等を生じる有機、或いは無機の発泡剤を用いる発泡剤分解法、蒸発型溶剤を原料段階で添加混合し、合成時に溶剤を気散発泡させる溶剤気散法、常態でガス状の発泡剤を機械的に混合気泡させる気体混入法、重合過程で発生するガスを利用する化学反応法、可溶性物質を高分子材料中に分散させた後に溶出する溶出法、粉末を溶融温度以下の焼結作用で粒子を互いに結合させる焼結法、湿式相転換法、溶融相分離法、溶融紡糸延伸開孔法などを用いることができる。この中で好ましい繊維径の支持体が得やすことより、湿式相転換法、溶融相分離法、溶融紡糸延伸開孔法が好ましく、特に中実繊維膜状の形状を容易に得られること、高分子材料に溶剤その他の添加物を用いないため残留溶剤などの問題がないことより、結晶性高分子を溶融紡糸して繊維状に形成した後、冷延伸により結晶ラメラ間を開裂させ、更に熱延伸により孔径を拡大させて得られるスタックドラメラとミクロフィブリルとからなる多孔質構造を形成させる延伸開孔法が特に好ましい。細孔がスタックドラメラとミクロフィブリルとからなる多孔質構造の時、多孔質構造内への溶液の流れ抵抗が少なく、よって中実繊維膜状多孔質支持体内部へのリガンド固定が内部まで均質に行え、吸着材として内部まで有効に使用できるため特に好ましい。

【0019】リガンドの種類

被覆担体は、その被覆担体表面に或いは被覆層を介して吸着目的物質との親和性を有する物質、即ちリガンドを不溶化して使用できる。リガンドには吸着目的物質に対して親和性を有する公知の合成物や、天然物質を使用できる。例えば抗低密度リボ蛋白質抗体、トリプトファ

ン、アセチルコリンレセプター由来ポリペプチド、フェニルアラニン、シビレイ由来ポリペプチド、血液型(A型、B型)抗原、プロテインA、トリメチルアンモニウム基、ジメチルアンモニウム基、アスバルチーム、ポリミキシンB、抗免疫グロブリン抗体、抗CD8抗体や抗CD4抗体等の抗白血球分化抗原抗体、抗癌壞死因子抗体等の抗サイトカイン抗体、抗エンドトキシン抗体、一本鎖或いは2本鎖DNA等である。更にこれらの内、2種以上のリガンドが不溶化されていても良い。これらのリガンドの分子量はいずれの分子量のものであっても良いが、実用性の点より1,000,000以下が利用しやすい。

【0020】リガンドの固定方法

リガンドを被覆担体に不溶化する方法には、多孔質支持体表面にリガンドと親水性被覆層とを共存させる方法や、あらかじめ形成した被覆担体表面に被覆層を介してリガンドを不溶化する方法などがある。例えばリガンドを溶解した液中に被覆担体を浸漬、或いは該液を噴霧することによってコーティングする方法、化学的に或いは放射線や電子線を用いてのグラフト法によって共有結合する方法、或いは化学的方法により官能基を介して共有結合する方法などがある。この中でグラフト法、官能基を介しての共有結合法などリガンドを共有結合させることができが使用時のリガンド溶出の危険性がなく、好ましい。これらの中で、本発明者らの研究によれば、被覆層表面にリガンドを共有結合させることができが吸着能力が高く、製造も容易であり、最も好ましい。

【0021】担体活性化方法

被覆担体に官能基を得る方法の1例としてはハロゲン化シアン法、エビクロルヒドリン法、エビプロムヒドリン法、ビスエポキシド法、プロモアセチルプロミド法、トレシルクロライド法、プロモアセトアミド法等が知られている。具体的にはアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、チオール基、酸無水物基、サクシニルイミド基、塩素基、アルデヒド基、アミド基、エポキシ基、トレシル基などがあげられる。この中で加熱滅菌時の安定性よりエビクロルヒドリン法やエビプロムヒドリン法などで誘導されるエポキシ基が特に好ましい例としてあげられる。

【0022】リガンド固定量

導入するリガンドの量は特に規定は不要であるが、少なすぎると吸着能力が低く、多過ぎると使用時にリガンドが遊離する危険性が生じるため、被覆担体の細孔容積を含む容積当たり1ng/m²以上100mg/m²以下であることが良い。更に、あえてより好ましい範囲としては1μg/m²以上100μg/m²以下があげられる。

【0023】用途

被覆担体の用途としては水或いは有機溶剤中の溶解物の吸着が有り、特に血液などの体液中の蛋白質、糖、核

酸、ホルモン、脂質、サイトカイン等の吸着剤用支持体として適する。最も好ましくは、臨床における体外循環治療用選択的或いは特異的吸着剤の担体として使用できる。臨床における体外循環治療用選択的或いは特異的吸着の用途としては、胆汁酸、アミロイド前駆蛋白A、癌壞死因子、ビリルビン、ビリルビン結合アルブミン、エンドトキシン、抗カルゴリビン抗体、抗アセチルコリンレセプター抗体、低密度及び/または極低密度リボ蛋白質、スルファチド付着性蛋白質、活性化補体成分、アミロイド蛋白A、免疫複合体、抗血液型抗体、抗血小板抗体、抗DNA抗体やリウマチ因子等の自己抗体及び/または該自己抗体を生産する免疫B細胞、T細胞、免疫グロブリンL鎖、血液凝固第VIII因子、血液凝固第IX因子、β₂ミクログロブリン等があげられる。

【0024】使用方法

被覆担体にリガンドを不溶化して得られた吸着材は、そのまま或いは短く切断し、或いは綿状にして、容器に充填してカラムとして使用できる。或いは織布、不織布状に加工した上記吸着材を、例えば該織布や不織布を重ねて平板状にしたり円筒状に卷いて容器に充填して、カラムとして使用できる。或いは被覆担体にリガンドを不溶化して得られた吸着材の一部を接着剤等で容器に固定して使用することもできる。更に2種以上の吸着材が層状に、或いはランダムに共存していても良い。容器は吸着処理される溶液の流入口と出口とを有し、吸着材が実質的に流出しない構造で有れば良い。この時、容器の総内容積に対する吸着材容積の割合は20%以上90%以下の物が好ましく、より好ましい範囲をあえてあげると40%以上80%以下が特に優れている。実際の使用に

30 当たっては血液を直接灌流しても良いし、あらかじめ遠心分離法或いは膜法等によって分離して得た血漿を灌流しても良い。この時血液または血漿は連続的に灌流しても、或いは断続的に灌流しても良い。特に、本発明の被覆担体にリガンドを不溶化して得られた吸着材は、織維を束状にして該束の両端をウレタンやシリコン接着剤等を用いて束形状を保ち、該容器に固定されている時、血小板の通過性に優れており、血液を直接灌流する目的に好ましく使用できる。この時、束の容器への固定は該接着剤によって成されていても良く、また容器構造を利用40 した物理的な方法によって固定されていても良い。

【0025】

【発明の効果】本発明の被覆担体は、脂質や蛋白質の非特異吸着がなく血液などの体液との適合性に優れ、更に多孔質体に均一な貫通孔をもつ中実織維膜を使うため孔内へも被吸着物質を含む体液は自由に出入りし内部孔面積を有効に活用でき、同時に通液抵抗もなく操作出来ると同時に多くのリガンドを容易に且つ安定に固定できる。

【実施例】

【実施例1】高密度ポリエチレン（密度0.968、M I 値5.5、商品名ハイゼックス2208J）を紡口径10mmの円形紡口を用いて、紡口温度150°C、ポリエチレン吐出量8g/分、紡糸距離5m、紡糸冷却温度25°C、巻き取り張力3g f、巻き取り速度260m/分、で溶融紡糸した。この時のドラフト比は7,000であった。紡糸後115°Cで2時間アニール処理した。得られたポリエチレン糸を室温（24°C）にて、1次ローラー速度1.5m/分、2次ローラー速度2m/分で冷延伸した。この時の冷延伸倍率は約1.3倍であった。次に連続して108°C、119°C、122°Cの3段階の温度で、それぞれのローラー速度6m/分、7.8m/分、8.7m/分の延伸速度で熱延伸して延伸開孔し、中実繊維膜状多孔質構造のポリエチレン製の多孔質支持体を得た。多孔質支持体の総延伸倍率は5.8倍、糸径162μm、巻き取り長15kmであった。この多孔質支持体を、エチレン含量30モル%のエチレン・ビニルアルコールの共重合体をエタノール水溶液に1.0重量%溶解した液に浸漬し、エチレン・ビニルアルコール共重合体の親水性被覆層を有する被覆担体を得た。被覆担体は水銀圧入法による平均孔径0.42μm、全細孔容積4.4ml/g、空孔率80.0%、全表面積29.1m²/g、孔径0.01μm以上10μm以下の細孔の容積は全細孔容積の93%であった。次に被覆担体（長さ10cmに切断、800本）を、ジメチルスルホキサイド5容、エピクロルヒドリン4容、10N水酸化ナトリウム水溶液1容の混合液100ml中で、40°C、2時間反応してエポキシ基を導入した。エポキシ基を導入した被覆担体に0.1N水酸化ナトリウム水溶液中でフェニルアラニンを反応させて、フェニルアラニン固定吸着材を得た。フェニルアラニンの固定量は吸着体1ml当たり71μ当量であった。フェニルアラニン固定吸着材は、水銀圧入法による平均孔径0.22μm、全細孔容積3.9ml/g、全表面積6.6.1m²/g、浸漬処理前後での重量変化より求めた被覆層の量3.0×10⁻³g/m²であった。非特異吸着性の測定は、長さ10cmのフェニルアラニン固定吸着材200本をリウマチ患者血漿6mlに浸漬して、振とう下で37°C、2時間反応させておこなった。リウマチ因子はRAテスト法にて測定した。各血漿成分の総量の反応前後の減少率を吸着率として求めた。リウマチ因子、アルブミン、IgG、トランスフェリン、総コレステロール、フィブリノーゲン、カルシウムイオン、塩素イオンの各吸着率はそれぞれ50.0%、2.6%、9.1%、4.2%、1.7%、8.8%、0.3%、0%であり、吸着目的物質であるリウマチ因子に対して高い吸着性を示し、且つ他の血漿成分の非特異吸着は見られなかった。

【0027】

【実施例2】高密度ポリエチレン（密度0.968、M

I 値5.5、商品名ハイゼックス2208J）を紡口径35mmの円形紡口を用いて、紡口温度150°C、ポリエチレン吐出量16g/分、紡糸距離5m、紡糸冷却温度24°C、巻き取り張力10g f、巻き取り速度400m/分、で溶融紡糸した。この時のドラフト比は24,000であった。紡糸後115°Cで2時間アニール処理した。得られたポリエチレン糸を室温（24°C）にて、1次ローラー速度3.75m/分、2次ローラー速度5m/分で冷延伸した。この時の冷延伸倍率は約1.3倍であった。次に連続して108°C、119°C、122°Cの3段階の温度で、それぞれのローラー速度15m/分、19.5m/分、21.8m/分の延伸速度で熱延伸して延伸開孔し、中実繊維膜状多孔質構造のポリエチレン製の多孔質支持体を得た。多孔質支持体の総延伸倍率は5.8倍、糸径176μm、巻き取り長15kmであった。この多孔質支持体を、ポリヒドロキシエチルメタクリレート（分子量約50,000）をメタノール水溶液に1.0重量%溶解した液に浸漬し、ポリヒドロキシエチルメタクリレートの親水性被覆層を有する被覆担体を得た。浸漬処理前後での重量変化より求めた被覆層の量は1.8×10⁻³g/m²であった。被覆担体（長さ10cm、100本）を、ジエチルアミンを10%エタノール水溶液に30%濃度に溶解した液に浸漬して、γ線を25kGy照射した。照射後十分に洗浄してジエチルアミノウム基を表面に有する吸着材を得た。多孔質支持体は水銀圧入法による平均孔径0.17μm、全細孔容積3.3ml/g、空孔率77.0%、全表面積49.1m²/g、孔径0.01μm以上10μm以下の細孔の容積は全細孔容積の88%であった。実施例1と同様にして肝不全患者血漿を用いて非特異吸着性の測定を行ったところ、総ビリルビン、アルブミン、IgG、トランスフェリン、総コレステロール、フィブリノーゲン、カルシウムイオン、塩素イオンの各吸着率はそれぞれ62.4%、3.1%、3.3%、5.5%、0.3%、4.7%、0.1%、0.6%であり、吸着目的物質である総ビリルビンに対して高い吸着性を示し、且つ他の血漿成分の非特異吸着は見られなかった。

【0028】

【実施例3】実施例1の吸着材700本（充填率35%）を、内径8mm、長さ10cmのポリカーボネート製の円筒形の容器に、容器の長さ方向に吸着材を並べて挿入し、吸着材両端部を容器と共にウレタンで接着固定した。この時容器両端はウレタンで密閉された。容器には別に側面に入り口と出口を設けておいた。入り口と出口は両端のウレタンで塞がれず、且つお互いに最も離れた位置に設けた。以上のようにして吸着器を得た。次に得られた吸着器を用いて血液の直接灌流性について評価した。抗凝固剤としてACD-A1/9容の存在下で健常人血液を採取した。この血液40mlを吸着器に1.2ml/分で灌流し、吸着器流出液中の血小板数を測定

11

したところ、血小板の減少率は9.7%と極僅かであ

2

り、優れた血小板通過性を示した。